

Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco

Homero P Vallada Filho e Helena Samaia

Departamento de Psiquiatria da FMUSP

Neste artigo apresenta-se uma breve revisão sobre os estudos genéticos e os fatores de risco na esquizofrenia. São abordados os estudos genético-epidemiológicos com famílias, gêmeos e adotivos, passando pelas estratégias moleculares. Ao final são discutidos alguns fatores de risco para a doença, como infecção viral, complicações obstétricas e privação nutricional durante a gestação.

Genética da esquizofrenia

A demonstração de um dos fatores causais mais seguramente implicados no desenvolvimento da esquizofrenia vem dos estudos em genética epidemiológica que, por meio de mais de oito décadas de investigações, confirmaram a influência genética para o transtorno. Desde a década de 80, vários estudos moleculares têm procurado identificar precisamente esse(s) gene(s) de susceptibilidade.

Estudos genético-epidemiológicos

Estudos em famílias

Importantes psiquiatras europeus acreditavam, já no final do século XIX, que a esquizofrenia apresenta um caráter hereditário. O primeiro estudo em famílias, procurando demonstrar essas observações clínicas, foi realizado em 1916 por Ernst Rüdin, na Alemanha. A partir de então, vários trabalhos se seguiram, confirmando uma maior agregação familiar à esquizofrenia. Entretanto, esses estudos iniciais apresentavam problemas metodológicos, como a ausência de critérios claros para o diagnóstico da esquizofrenia. Em geral, os diagnósticos provinham de impressões clínicas do próprio pesquisador, e os relatos dos diagnósticos familiares muitas vezes eram obtidos por descrições de terceiros. No início da década de 80, novos estudos passaram a utilizar critérios diagnósticos operacionais (por exemplo, RDC, DSM-III), abordagem cega para os entrevistados e presença de grupo controle. Apesar dessas inovações metodológicas, os resultados desses estudos são muito semelhantes aos dos primeiros trabalhos.

A partir de uma extensa revisão sobre o tema, Irving Gottesmann¹ selecionou os 40 melhores estudos em famílias, realizados entre os anos de 1920 e 1987, e calculou o risco médio de desenvolver esquizofrenia em parentes de pacientes com essa doença. A Tabela a seguir apresenta o risco para os diferentes graus de parentesco. Em 1997, Kendler e Gardner² realizaram uma metanálise dos três últimos grandes estudos

de famílias e concluíram haver uma forte agregação à esquizofrenia, confirmando os resultados dos trabalhos anteriores (o risco em parentes de primeiro grau é 10 vezes maior que o risco em parentes controles).

Tabela - Risco para desenvolvimento de esquizofrenia ao longo da vida em parentes de pacientes esquizofrênicos (modificado de Gottesman, 1991).

Grau de parentesco	Risco para esquizofrenia (%)
Primeiro grau	
Pais	6
Filhos (pais não afetados)	13
Filhos (com pai e mãe esquizofrênicos)	46
Irmãos	9
Irmãos (com um progenitor afetado)	17
Segundo grau	
Meio-irmãos	6
Netos	5
Sobrinhos	4
Tios	2
Terceiro Grau	
Primos	2
População geral	1

Além disso, observou-se nesses estudos de famílias que a prevalência de outras doenças (transtorno esquizoafetivo, psicose atípica, transtorno delirante, personalidades esquizóide e atípica) também estava aumentada quando comparada com controles. Devido a isso, alguns pesquisadores têm sugerido que essas doenças podem estar geneticamente relacionadas à esquizofrenia, passando a chamá-las de *transtornos do espectro da esquizofrenia*.

A demonstração do caráter familiar é necessária, mas não suficiente para a comprovação de influência genética, já que outras doenças com agregação na família ocorrem devido à mesma exposição ambiental (por exemplo cárie dentária, verminose etc). Assim, estudos com gêmeos e com adotados são necessários para identificar a fonte dessa concentração familiar.

Estudos em gêmeos

Esse tipo de estudo parte da premissa de que gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ) sofrem influência ambiental muito semelhante. Entretanto, os gêmeos MZ são geneticamente muito parecidos (para efeitos práticos: são 100% idênticos), enquanto os gêmeos DZ apresentam apenas 50% dos genes em comum.

Embora as estimativas nos vários estudos variem, a taxa de concordância para esquizofrenia em gêmeos MZ é ao redor de 50% e, para gêmeos DZ, é da ordem de 15%. Esses estudos confirmam a existência do componente genético (o risco de um irmão gêmeo manifestar esquizofrenia, quando o outro irmão já apresenta a doença, é três vezes maior para um irmão MZ do que para um DZ), mas também ressaltam a participação do componente ambiental (em doenças genéticas, o esperado para gêmeos MZ é, teoricamente, 100% de concordância, pois a carga genética é idêntica em ambos).

Estudos em adotivos

Os estudos de adoção têm como estratégia principal separar os efeitos genéticos dos ambientais, isto é, o indivíduo adotado recebe seus genes de uma família, mas a sua experiência de vida é como membro de outra. Esses trabalhos têm basicamente dois desenhos principais: no primeiro investiga-se a frequência da enfermidade entre os pais biológicos e entre os pais adotivos de crianças adotadas que vieram a desenvolver a doença. No segundo, observa-se a frequência do distúrbio nos filhos biológicos de portadores da doença que foram adotados ao nascer e se compara com filhos biológicos de pais saudáveis que também foram adotados logo após o nascimento. Naturalmente, esses estudos são muito difíceis de serem executados, não só pelas questões éticas que envolvem, mas também porque exigem bons serviços de registro de adoções. Até o presente esses são encontrados predominantemente nos países escandinavos.

De 1966 aos dias de hoje, 8 estudos de adoção foram publicados para esquizofrenia, confirmando um maior risco para a doença em crianças adotadas de pais biológicos com esquizofrenia, e uma maior agregação à esquizofrenia nas famílias biológicas de crianças adotadas que desenvolveram a enfermidade.

Estudos de genética molecular

Demonstrada a existência de um componente genético para a esquizofrenia, por meio dos estudos genético-epidemiológicos, o passo seguinte é identificar precisamente quais são os genes de susceptibilidade para a doença. Para tanto, as duas abordagens principais são os estudos de ligação e os de associação alélica.

Estudos de ligação

Uma das estratégias para localizar um gene de grande magnitude ("gene maior") em uma doença qualquer se baseia no conceito de ligação genética, que se refere ao fato de que dois *loci* gênicos, situados no mesmo cromossomo e muito próximos um do outro, tendem a ser herdados conjuntamente (ligados). Esse tipo de investigação, em geral, necessita de famílias grandes e com múltiplos afetados. Até o momento, os estudos de ligação têm demonstrado apenas regiões cromossômicas sugestivas (por exemplo, nos cromossomos 6, 13 e 22), ou seja, ainda não foi possível identificar os genes responsáveis pela doença. Para o leitor interessado em se aprofundar, Chowdari e Nimgaonkar³ publicaram recentemente uma revisão dos estudos em genética molecular em esquizofrenia.

Estudos de associação

Um outro tipo de investigação, realizada na busca de genes causadores de doenças, é o estudo de associação. O pesquisador levanta a hipótese de um determinado gene estar envolvido na fisiopatologia do transtorno e, então, verifica se a frequência de uma determinada variação ou alteração na estrutura desse gene é significativamente maior entre a população de afetados que na população de não-afetados. Buscasse, portanto, determinar se há uma associação entre a condição de afetado e aquela variação no gene. Esse tipo de estratégia apresenta a vantagem de possibilitar a detecção de genes que apresentam efeitos discretos ou moderados no desenvolvimento de uma doença, o que a torna mais adequada nas enfermidades poligênicas e multifatoriais. Vários estudos de associação em esquizofrenia que investigam diferentes genes têm sido realizados, entretanto, sem apresentar resultados incontestes (ver revisão de Chowdari e Nimgaonkar³).

Fatores de risco pré-natais e perinatais para a esquizofrenia

Inúmeras evidências têm associado eventos ocorridos durante o desenvolvimento cerebral, especialmente no período pré-natal ou perinatal, à esquizofrenia.

Exposição pré-natal a viroses

Em 1985, Bradbury e Miller⁴ demonstraram que, em pacientes afetados por esquizofrenia, havia uma tendência de 7% a 15% maior dos nascimentos ocorrerem no final do inverno ou no início da primavera.

Assim, a *influenza* epidêmica, que ocorre tipicamente no período de inverno, virou alvo da maioria das pesquisas epidemiológicas que tentaram associar a exposição a esse vírus no pré-natal à esquizofrenia. A primeira investigação a relatar essa associação foi conduzida por Mednick et al⁵ na Finlândia. Observaram que fetos expostos durante o segundo trimestre de gestação ao vírus da *influenza* A2, na epidemia de 1957, apresentavam risco mais elevado para esquizofrenia na vida adulta do que os não expostos.

Essa investigação tem sido reproduzida em vários países por coortes expostas a essa pandemia de 1957,⁶ que foi a segunda maior deste século. Entretanto, alguns relatos negativos também têm sido encontrados e impedem uma conclusão definitiva.⁷

O relacionamento entre exposição pré-natal a outros agentes infecciosos e esquizofrenia tem sido sugerido incluindo o vírus da poliomielite, o da varicela-zoster e o Borna vírus, um RNA vírus com neurotropismo, mas poucos estudos foram conduzidos e os achados são controversos.

Complicações de gravidez e parto (CGP)

A relação entre CGP e esquizofrenia não é clara. A razão disso é que a literatura sobre esse assunto é difícil de ser interpretada, pois a metodologia de aferição das CGP é bem diversificada (diagnóstico de esquizofrenia feito por diferentes critérios e com escalas de complicações obstétricas não padronizadas) e a maioria dos trabalhos se baseia apenas na lembrança materna das complicações obstétricas.

As complicações de gestação e de parto mais relatadas em associação à esquizofrenia são: baixo peso ao nascer, prematuridade e prematuridade e pequeno para a idade gestacional (PIG), trabalho de parto prolongado, má apresentação do feto, pré-eclâmpsia, ruptura prematura de membranas e complicações pelo cordão umbilical. O que parece ser o denominador comum desses quadros é a hipoxia a que o feto é submetido.⁸ No entanto, nem todos os estudos realizados encontraram associações positivas entre CGP e esquizofrenia.

Outra tentativa que vem sendo feita é a de elucidar se pacientes com esquizofrenia, e uma história de complicações obstétricas, apresentam características distintas daqueles sem história de CGP. Pacientes do sexo masculino, e com idade precoce de início da esquizofrenia,⁹ são os que mais demonstram terem sofrido complicações durante o seu nascimento, sendo que quanto mais precoce a idade de início da doença, maior a chance de uma história de complicações de gestação e de parto. Indivíduos com início da doença antes dos 22 anos têm 2,7 vezes mais chance de referirem história de apresentação anormal do parto do que aqueles com idade de início posterior, e 10 vezes mais chance de terem nascido de parto cesárea.¹⁰

Duas metanálises dessa literatura^{10,11} concluem que existe uma associação entre CGP e esquizofrenia, e indivíduos expostos a CGP podem apresentar um risco duas vezes maior de desenvolverem esquizofrenia quando comparados a controles, sendo pré-eclâmpsia o fator de risco mais importante.

Privação nutricional pré-natal

Pesquisadores estudaram os efeitos da privação nutricional pré-natal causada pelo bloqueio nazista no oeste da Holanda,

ocupada entre 1944 e 1945, e que foi um dos sintomas da fome que atingiu a região. Nessa investigação, denominada “The dutch famine study”, foi observado que a privação nutricional durante a gestação teve um efeito duas vezes maior sobre a ocorrência de hospitalizações por esquizofrenia na prole. Além disso, notou-se uma concordância entre a ocorrência de esquizofrenia e o aparecimento de defeitos do tubo neural que se seguiram à má nutrição materna, sugerindo que a deficiência de folato pré-natal deve ser mais investigada como um potencial fator causal da esquizofrenia.¹²

Conclusão

A partir dos resultados apresentados nos estudos de genética e nos de fatores de risco para esquizofrenia, pode-se concluir que: (a) estudos com famílias, gêmeos e adotados indicam a existência do componente genético para esquizofrenia; (b) estima-se que o componente genético represente de 70% a 80% da susceptibilidade total para desenvolver a doença; (c) os estudos de genética molecular (de ligação e de associação) encontram-se em andamento, tendo apresentado até o momento apenas resultados sugestivos; (d) fatores pré e perinatais parecem aumentar o risco para o desenvolvimento da esquizofrenia; (e) por ser uma doença complexa e comum, a esquizofrenia é, muito provavelmente, um transtorno etiologicamente heterogêneo, isto é, devem existir, por exemplo, casos de esquizofrenia da forma “genética” e da forma “ambiental”.

Fonte de financiamento: Fapesp (Processos 97/11083-9 e 98/16440-8).

Referências

1. Gottesman II. Schizophrenia genesis: the origins of madness. New York: WH Freeman Co.;1991.
2. Kendler K, Gardner C. The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Medicine* 1997;27:411-9.
3. Chowdari KV, Nimgaonkar VL. Esquizofrenia. *Rev Bras de Psiquiatr* 1999;21Supl 2:8-13.
4. Bradbury TN, Miller GA. Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology, and etiology. *Psychol Bull* 1985;98:569-94.
5. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(2):189-92.
6. Wright P, Takei N, Rifkin L, Murray RM. Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152:1714-20.
7. Selten JP, Brown AS, Moons KG, Slaets JP, Susser ES, Kahn RS. Prenatal exposure to the 1957 influenza pandemic and non-affective psychosis in the Netherlands. *Schizophr Res* 1999;38(2-3):85-91.
8. Mcgrath J, Murray RM. Risk factors for schizophrenia from conception to birth. In: Hirsch S, Weinberger D, editors. *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Scientific; 1995. p.187-205.
9. Dalman C, Allebeck P, Cullberg J, Grunewald C, Koster M. Obstetric complications and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;50:234-40.
10. Verdoux H, Geddes J, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, et al. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative Meta-Analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997;154:1220-7.
11. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: A Meta-Analysis. *Br J Psychiatry* 1995;167:786-93.
12. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944 to 1945. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(12):983-8.

Correspondência: Homero Pinto Vallada Filho

Departamento de Psiquiatria da FMUSP - Laboratório de Neurociências - Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, s/n.
05403-010 São Paulo, SP. - E-mail: hvallada@usp.br